

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

N°

1048

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

BOUGÉ Jacques, Marie, Yves

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 2 Octobre 1930, à CLERMONT-FERRAND (Puy-de-Dôme)

Présentée et soutenue publiquement le 12 Décembre 1961

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU PECTINATE DE DIHYDRONE
ET DE SON EMPLOI
EN ANESTHÉSIOLOGIE**

Président : Monsieur J. BAUMANN, Professeur

ANNÉE 1961

N° _____

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)
PRÉSENTÉE PAR

BOUGÉ Jacques, Marie, Yves

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 2 Octobre 1930, à CLERMONT-FERRAND (Puy-de-Dôme)

Présentée et soutenue publiquement le 12 Décembre 1961

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU PECTINATE DE DIHYDRONE
ET DE SON EMPLOI
EN ANESTHÉSIOLOGIE**

Président : Monsieur J. BAUMANN, Professeur



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUBIN (A.), BÉNARD (H.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), DEBRÉ (R.), GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LÉVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), OLIVIER (E.), PASTEUR-VALLÉRY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS, RICHET (C.), STROHL (A.), TANON (L.).

DOYEN.....	Léon BINET, <i>Membre de l'Institut.</i>
ASSEESSEUR	Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
— — (Prof. à titre personnel).....	ETTORI (J.)
— — (Prof. à titre personnel).....	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Éducation physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
— — (Prof. à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
Cancérologie médicale et sociale.....	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
{ Beaujon	SICARD (A.)
{ Cochin	N.
Cliniques chirurgicales { Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
{ Pitié	CORDIER (G.)
{ Saint-Antoine	GOSSET (J.)
{ Salpêtrière.....	MOULONGUET (P.)
{ Tenon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	N.
Cliniques médicales { Boucicaut	LENÈGRE (J.)
{ Broussais	SOULIÉ (P.)
{ Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)

	Cochin.....	MM.
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu	BROUET (G.)
	Pitié	BARIÉTY (M.)
	Saint-Antoine	DREYFUS (G.)
		KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et		
climatologie (Bichat)		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des mala-		
dies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié).....		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ...		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vin-		
cent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)...		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière).....		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié).....		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) ...		N.
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..		LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)		N.
Embryologie		GIROUD (A.)
— (Prof. à titre personnel).....		TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboi-		
sière)		SEZE (S. de)
Histologie.....		VERNE (J.)
Higiène et clinique de la première enfance (Trous-		
seau)		TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive		JOANNON (P.)
— (Prof. à titre per-		
sonnel)		DEPARIS (M.)
Médecine du travail		DESOILLE (H.)
Médecine légale		PIÉDELÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)		FASQUELLE (R.)
Parasitologie		GALLIARD (H.)
— (Prof. à titre personnel)		BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale		COUVELAIRE (R.)
— (Prof. à titre personnel) ..		LAURENCE (G.)
Pathologie exotique		LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée		MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale		MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire		TURIAF (F.)
Pathologie et thérapeutique générales		BOUDIN (G.)
Pharmacologie		CHEYMOL (J.)
— (Prof. à titre personnel)		LÉVY (Mlle J.)
Physiologie		BINET (L.)
— (Prof. à titre personnel)		BARGETON (D.)
— (Prof. à titre personnel)		PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricale		LEPAGE (F.)
Physique médicale		DOGNON (A.)
— (Prof. à titre personnel)		DJOURNO (A.)

Radiologie médicale.....
 Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale.
 Thérapeutique

MM.
 DESGREZ (H.)
 LÉGER (L.)
 CONTE (M.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	{ CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.) GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch.
Anatomie pathologique	{ BUSSER (F.) GUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.) VOURC'H (G.)
Anesthésiologie	{ BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Bactériologie	{ DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOVSKI (J.), m. conf.
Biochimie médicale	{ PLAS (F.) DENOIX (P.) MATHÉ (G.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	{ DUPERRAT (B.) LEDOUX-LEBARD (G.) BILSKI-PASQUIER (G.)
Carcinologie	{ DAUSSET (J.) COUJARD (R.), pr. s. ch.
Dermato-Syphiligraphie	{ MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Électro-Radiologie	{ CORNET (A.) BOYER (J.), pr. s. ch.
Hématologie	{ CORRE-HURST (Mme L.) BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Histologie	{ DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.)
Hydrologie	{ GUENIOT (M.) ALBAHARY (C.) LHERMITTE (F.)
Hygiène	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.)
Maladies infectieuses	{ MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Médecine légale	{ BREGEAT (P.) SARAUX (H.) JUDET (R.)
Médecine du travail	{ RAMADIER (J.) DEBAIN (J.)
Neurologie	
Obstétrique	
Ophtalmologie	
Orthopédie	
Oto-rhino-laryngologie	

Parasitologie	MM. CHABAUD (A.) BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie chirurgicale	SCHNEIDER (J.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.)
Pathologie exotique	LOEPER (J.) MAURICE (J.) RICHET (G.) AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf.
Pathologie expérimentale	CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.), pr. s. ch. ROYER (P.) WOLFROMM (R.) JOSEPH (R.) MANDE (R.)
Pathologie médicale	MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pédiatrie-Puériculture	BOISSIER (J.) LECHAT (P.) DEJOURS (P.) GOUGEROT (L.), m. conf., pr. s. ch.
Pharmacologie	KELLERSHOHN KREIS (B.) PICHOT (P.) DUCHÉ (D.)
Physiologie	
Physique médicale	
Pneumo-phtisiologie	
Psychiatrie	
Psychiatrie infantile	

Rhumatologie	MM. DELBARRE (F.)
Stomatologie	{ CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A), m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	{ CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

Anatomie	MM. DEBEYRE
	{ ABOULKER (P.) AMELINE (A.), pr. s. ch. HUGUIER (J.)
Clinique chirurgicale	{ OLIVIER (C.) PADOVANI (P.) POILLEUX (F.) ROUX (M.) VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	{ DOMART (A.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J.) MAYER (M.) RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLAINE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)
Médecine légale	GAULTIER

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.), pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.), pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté ..	M. LÉNA (J.)
Secrétaires	{ Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mme ROCHE (L.)
Conservateur en Chef	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME.

A MON FILS.

A MES PARENTS.

A MES FRÈRES ET SŒURS.

A MA FAMILLE.

Très affectueusement.

A Monsieur le Professeur J. BAUMANN

Professeur d'Anesthésiologie
à la Faculté de Médecine de Paris

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien accepter nos respectueux remerciements.

A Monsieur le Docteur P. HUGUENARD

Médecin Adjoint des Hôpitaux de Paris,

Qui a bien voulu nous inspirer
le sujet de ce travail et nous
guider dans sa réalisation.

En témoignage de notre admiration
et de notre profonde gratitude.

A Monsieur M. TRUCHAUD

Docteur en Pharmacie,

Dont les travaux sur l'utilisation des Pectinates en analgésie sont à l'origine de cette thèse.

Qu'il sache notre reconnaissance pour son accueil et ses conseils.

A Monsieur le Médecin Colonel G. DUCHESNE.

A Monsieur le Docteur H. RAYNAL.

A Monsieur le Docteur M. DAVID.

A Madame le Docteur MORIN.

A Madame le Docteur G. PLOUVIER-DELAHAYE.

A Madame le Docteur NOVIANT.

A Madame le Docteur HOLZER.

A Monsieur le Docteur G. DAVID.

A Mademoiselle le Docteur O. GAUDICHE.

Qui ont contribué à m'apprendre
mon métier et à m'en donner la
passion. Qu'ils en soient ici remer-
ciés.

INTRODUCTION

Dans le cadre du programme d'études portant sur les cocktails lytiques et leur usage anesthésiologique, tel qu'il a été poursuivi au cours de l'année 1960-1961 au Service d'Anesthésiologie de l'Hôpital de Vaugirard (Dr P. HUGUENARD), nous avons été amené à rechercher la place que pouvait briguer un morphinomimétique nouveau au sein des mélanges neuroplégiques classiques.

Ce morphinomimétique, dont la puissance analgésique et l'étalement des effets dans le temps sont les caractères essentiels, est un sel organique d'un dérivé de la morphine : le pectinate de dihydro-hydroxycodéinone ou pectinate de dihydron (en abréviation : P D C) (*), sa dénomination internationale étant pectinate d'oxycodone.

Ce produit n'avait jusqu'à ce jour été employé que dans le domaine médical, et dans le domaine chirurgical : en médication analgésique pré- ou post-opératoire. Seul, un auteur a rapporté une série de 18 interventions avec emploi per-opératoire du PDC; mais l'esprit dans lequel a été menée cette expérimentation a été bien différent du nôtre, puisque le but était alors d'obtenir une « para-anesthésie » suffisante chez le sujet très âgé pour mener à bien des interventions de surface le plus souvent : orthopédie en particulier.

Pour nous, le problème posé était bien différent puisque, grâce au cocktail lytique per-opératoire, nous désirons obtenir une anesthésie générale aussi parfaite que possible dont l'analgésie profonde, la protection neuro-végétative et la myo-résolution sont pour nous les termes essentiels.

C'est donc dans cette optique que nous avons incorporé le PDC aux mélanges intraveineux neuroplégiques : nous voudrions rapporter ici les résultats de cette tentative.

Dans une première partie de ce travail, nous rappellerons donc brièvement :

- le schéma général d'emploi des cocktails lytiques, buts poursuivis et moyens mis en œuvre;

- les divers produits et moyens de surveillance choisis par le Service d'Anesthésiologie de l'Hôpital de Vaugirard, en vue de l'étude comparative des divers mélanges expérimentés :

- l'analgésique, le neuroleptique, leur véhicule;
- les produits associés à titre complémentaire, myorésolutifs essentiellement, beaucoup plus rarement narcotiques;
- les tests de contrôle : circulatoire, respiratoire, thermique, parfois urinaire et neuro-musculaire.

Dans une deuxième partie, nous étudierons en détail les résultats obtenus avec le mélange lytique, objet de ce travail : « PDC - chlorprotixène », administré par voie veineuse. Nous comparerons ces résultats à ceux obtenus par les différents auteurs avec le PDC utilisé dans d'autres domaines et, selon d'autres modalités : utilisation en milieu médical, en milieu chirurgical à titre pré- et post-opératoire, ou enfin à titre de médication per-opératoire adjuvante.

A la lumière de ces données, nous essaierons de résumer en quelques mots les qualités du PDC et de lui attribuer une place dans le cocktail lytique.

(*) Le PDC est spécialisé par les Laboratoires FOURNIER (Paris), sous le nom de PANCODONE (ampoules à usage parentéral de 2 ml. = 24 mg de PDC).

PREMIÈRE PARTIE

BUTS ET MISE EN ŒUVRE DES COCKTAILS LYTIQUES

Qu'il nous soit permis de résumer ici les principes devenus classiques depuis les années 1950 et les premiers essais d'« anesthésie sans anesthésique » par H. LABORIT (1951).

On sait que le terme d'« anesthésie générale » n'est plus guère admis que par routine tant il recouvre de choses différentes; certes, il s'agit de rendre le sujet « opérable », mais les paramètres d'opérabilité longtemps limités à l'inconscience, à l'inertie, au relâchement musculaire, à l'absence de saignement excessif, ne paraissent plus suffisants à l'anesthésiologie moderne. Désormais, il faut incorporer d'autres buts (et non parmi les moindres) à l'acte complexe de l'anesthésiologue : analgésie puissante, protection large à niveaux multiples contre les réponses excessives de l'organisme agressé, utilisation aussi efficace que possible de la masse sanguine circulante, souci des besoins énergétiques, respect aussi grand que possible des divers compartiments corporels du double point de vue quantitatif et qualitatif.

On conçoit qu'on ne puisse conserver un seul terme — ni surtout une seule technique — pour répondre à des concepts aussi divers.

D'où l'intérêt du démembrement des buts de l'anesthésie chirurgicale, démembrement que l'on peut réaliser selon quatre chapitres.

L'analgésie. Elle domine le problème, l'agression douloureuse étant commune à la totalité des interventions chirurgicales quelles qu'elles soient, alors que d'autres types d'agression, telle celle réalisée par la traction des mésentères, ou la distension d'un viscère creux, ou la manipulation d'un plexus, n'existent que lors de certains types d'interventions. C'est assez souligner l'intérêt avec lequel a été suivi (et est suivi) l'avènement d'analgésiques de plus en plus puissants :

— péthidine, dextromoramide, et actuellement 1406 encore à l'étude.

Au milieu de ces « trois grands », il nous a semblé que le PDC avait une place originale à trouver du fait :

— de sa haute puissance analgésique;

— de son effet extraordinairement étalé dans le temps, permettant de suspendre très tôt dans le cours de l'intervention son administration, et de se mettre ainsi à l'abri d'ennuis post-opératoires toujours à craindre lors de l'usage per-opératoire des morphinomimétiques : nous voulons parler avant tout de la dépression respiratoire.

Nous verrons comment le PDC nous a permis de résoudre ce problème.

La protection neuro-végétative a longtemps été l'affaire des phénothiazines sympatholytiques : chlorpromazine, acépromazine, et plus

récemment : lévomepromazine. Actuellement et pour l'expérimentation du PDC dans le mélange lytique, nous utilisons largement un dérivé des thioxanthènes : le chlorprotixène, sans doute aussi puissant que les promazines et en tout cas mieux toléré, essentiellement du point de vue cardiovasculaire.

Nous en résumerons les propriétés : elles complètent parfaitement celles du PDC.

La **myorésolution** est certes obtenue d'une manière cliniquement appréciable par l'état de « relaxation cellulaire » que donne la neuroplégie ; mais chez l'adulte jeune et robuste, ou pour les interventions exigeant un relâchement prononcé, il est nécessaire d'associer au cocktail des myorésolutifs à action prolongée ou fugace selon les cas ; nous les avons toujours choisis, autant que possible, non dépolarisants, c'est-à-dire synergiques de la neuroplégie.

La **narcose**, enfin, apparaît au fur et à mesure que les techniques d'anesthésie chirurgicale à effets dissociés se sont améliorées, comme une propriété contingente, accessoire, quasi superflue des anesthésiques puissants. A moins que ce ne soit le « cache-misère » d'une technique insuffisante, permettant certes l'acte opératoire (tout devenant possible chez un patient en plein coma médicamenteux), mais livrant aussi sans soutien, sans aucune protection, l'organisme malade aux aléas de l'agression chirurgicale.

D'ailleurs, avec un mélange analgésique et neuroleptique efficace, le futur opéré glisse doucement dans un état d'indifférence et de quiétude, sans perte de conscience totale, probablement meilleur pour le psychisme que l'induction agitée d'un certain nombre d'anesthésiques puissants. De même, la qualité du « réveil » rapide, calme, avec un minimum de désorientation et une bonne amnésie est plus satisfaisante que la pénible émergence du sommeil induit par ces produits.

Tel est le démembrement désormais classique auquel se sont consacrés les travaux des nombreuses équipes de chercheurs qui ont donné droit de cité à l'emploi anesthésiologique des cocktails lytiques sous des vocables divers :

- « anesthésie sans anesthésique » de H. LABORIT ;
- « anesthésie périphérique par voie générale » de P. HUGUENARD ;
- « anesthésie générale sans inconscience » de J. HAYWORD BUTT ;
- pour aboutir à la « neuraleptanalgie » telle qu'elle fut définie au Congrès de Lyon en Juillet 1959 par P. MUNDELEER et J. de CASTRO.

C'est cette dernière méthode, la « neuraleptanalgie », qui a inspiré le protocole standard d'utilisation des cocktails lytiques à l'Hôpital de Vaugirard en vue de la comparaison de l'effet des drogues entrant dans leur composition.

Rappelons-en le schéma :

L'essentiel réside dans le fond de neuroplégie permanente réalisé par une perfusion intraveineuse continue de neuroplégique, sur lequel on « brode » à la demande une analgésie puissante intraveineuse par administration de doses fractionnées à la seringue. Myorésolution, apport énergétique, remplissage vasculaire, remplacement sanguin exact, rééquilibration hydro-électrolytique, contrôle ventilatoire par respirateur à pression alternative complètent la neuraleptanalgie proprement dite.

En pratique :

— la prémédication est basée uniquement sur l'emploi intra-musculaire et intra-rectal de tranquillisants deux heures avant l'intervention;

— le début de la neuroplégie est réalisé au lit même du futur opéré par la mise en route d'une perfusion intraveineuse contenant la dose totale ou les 2/3 de la dose totale de neuroplégique, qui seront utilisés durant la préparation à l'intervention et l'intervention elle-même.

Cette perfusion est administrée en moyenne en 90 minutes, moitié avant l'incision, moitié après.

— Quelques minutes après le début de la perfusion, injection d'une dose unitaire (arbitrairement choisie) d'analgésique; ces injections, toujours intraveineuses, par l'intermédiaire du tuyau de la perfusion contenant le neuroplégique, sont répétées plusieurs fois avant le transport en salle d'opération.

— Quelques minutes avant l'intervention, intubation après vaporisation soigneuse oro-laryngée à l'aide d'un anesthésique local puissant et non toxique (nous avons retenu la xylocaïne à 5 % pour cet usage) et passage d'un gel anesthésique sur la sonde.

Aucun myorésolutif, ni bien sûr aucun narcotique ne sont utilisés pour cette manœuvre.

La sonde d'intubation est alors reliée à un spiromètre pour mesure de la ventilation spontanée, et de la ventilation provoquée au commandement.

En fonction des chiffres obtenus, et des autres critères usuels, on règle le respirateur artificiel avec lequel le tube trachéal est connecté.

— Peu avant l'incision des plans superficiels, début de l'intervention, un renforcement de l'analgésie est réalisé par administration d'une dose importante du produit choisi.

— Tout au long de l'intervention :

● l'analgésique est réinjecté à la demande, dose unitaire par dose unitaire;

● la perfusion de neuroplégique est terminée durant les 45 premières minutes d'intervention; elle est éventuellement complétée au cours de la 2^e-3^e heure lorsqu'un supplément de protection s'avère nécessaire, par la nouvelle perfusion d'une plus petite quantité de produit.

● Un myorésolutif à action prolongée ou fugace est, selon les cas, utilisé.

● L'apport énergétique est assuré par un soluté glucidique hypertonique associé à de l'insuline ordinaire.

● Le remplissage vasculaire fait appel aux solutés d'expansion plasmatique (désodés) lorsqu'il s'agit de corriger les effets excessifs d'une vasoplégie par ailleurs recherchée. Il fait appel au sang, centimètre cube pour centimètre cube lorsqu'il y a une hypovolémie importante; ailleurs, c'est-à-dire lorsque la perte sanguine entraîne un risque moins par l'hypovolémie que par la perte en globules vecteurs d'oxygène, c'est à l'administration de culots globulaires que l'on s'adresse.

● La ventilation est toujours « contrôlée » par une hyperventilation provoquée plus par un accroissement du rythme que de l'amplitude; nous avons ainsi l'habitude de donner, grâce à notre respirateur arti-

ficiel, à l'opéré un volume-minute double du volume-minute initialement mesuré au spiromètre après intubation. Des aspirations trachéo-bronchiques, aussi fréquentes que nécessaires, contribuent au maintien de la liberté des voies aériennes.

Les moyens de surveillance per-opératoire sont multiples, cliniques et paracliniques :

- Surveillance de l'aspect général, de la coloration et de la chaleur des téguments, surtout au niveau des extrémités. Exploration de la vitesse de remplissage capillaire après pression de la région sous-unguéale.

- Surveillance du rythme cardiaque (du double point de vue fréquence et régularité) grâce à l'audition permanente du signal sonore du cardi tachymètre.

- Surveillance de la pression artérielle mesurée à de brefs intervalles au niveau de l'artère humérale.

- Éventuellement, mesure de la pression veineuse par mise en place d'un trocart de fort calibre dans la veine jugulaire externe, ajusté à une colonne de verre verticale graduée en centimètre d'eau.

- Surveillance de la température centrale au thermomètre électronique dont la sonde exploratrice est, selon les cas, montée aussi loin que possible :

- dans le côlon sigmoïde;
- dans les fosses nasales (appréciation de la température ethmoïdale);
- ou parfois descendue dans l'œsophage jusqu'en région juxta-cardiaque.

- Surveillance de la diurèse per-opératoire par mise systématique au bocal situé sous la table d'intervention d'une sonde vésicale.

En pré- et post-opératoire, un double bilan clinique et paraclinique nous a permis dans chaque cas de faire la part du terrain et de ses tares préexistantes d'une part, de l'agressivité de l'acte chirurgical et de l'efficacité de la parade anesthésique d'autre part.

Tel est le protocole d'utilisation des cocktails lytiques à l'Hôpital de Vaugirard; son caractère uniforme permet, en changeant un seul de ses constituants, de comparer les effets de deux drogues de même famille.

Ce fut le cas pour le PDC qui vint, au mois d'Octobre 1960, remplacer dans nos mélanges la dextromoramide, et — nous le verrons — en faciliter le maniement et en accroître l'efficacité.

Mais avant de donner et discuter les résultats obtenus, il nous faut décrire les propriétés pharmacologiques du PDC, et rappeler brièvement celles des autres produits employés dans le cocktail ou concurremment avec lui dans notre série.

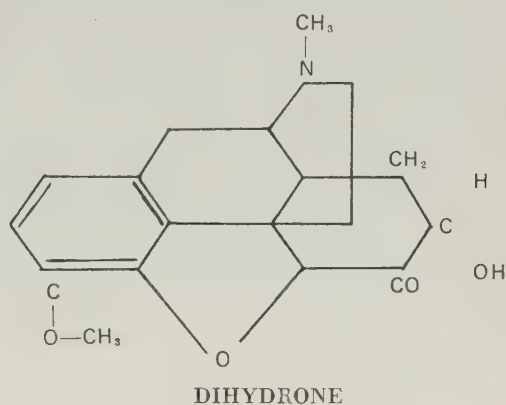
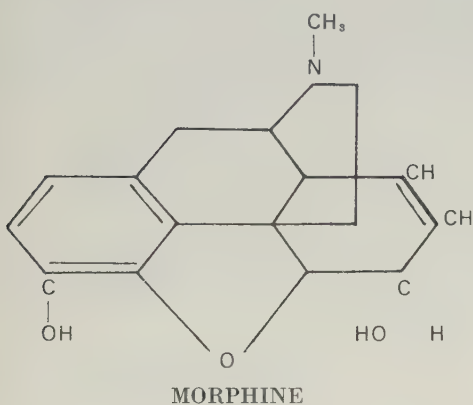
ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE

L'ANALGÉSIE a été obtenue au cours de notre expérimentation par l'emploi du pectinate de dihydrocodéinone.

L'alcaloïde base est préparé à partir de la thébaïne.

Sa formule brute est $C_{18}H_{21}O_4N$.

Sa formule développée met en évidence une structure cyclopenténo-phénantrénique proche de celle de la morphine :



Le poids moléculaire de la dihydrone est 315,35.

Ses cristaux blancs faiblement hygroscopiques fondent à 220 °C. Ils sont facilement solubles dans les graisses et leurs solvants.

Parmi les sels de dihydrone utilisés, il faut citer le chlorhydrate de dihydrone, synthétisé en vue de remplacer la morphine; il est certes moins toxique et cause moins d'accoutumance; mais il est aussi moins efficace.

Le sel que nous avons employé a été le pectinate; sa préparation fait appel à une pectine spéciale, suffisamment déméthoxylée pour présenter une grande quantité de fonctions acides libres permettant l'estérification de nombreuses molécules de dihydrone, de part et d'autre de sa longue structure linéaire.

C'est cette pectine qui donne au produit son caractère original : son « effet retard » qu'il vaudrait mieux nommer « effet immédiat et prolongé ». Cet effet n'est pas d'ordre physique (comme le serait par exemple l'effet-retard d'une solution dans un substrat à grosses molécules), mais bien d'ordre chimique. Il est en rapport avec le caractère « vulnérable » des esters méthyliques de l'acide polygalactorunique (ou acide pectique), ce qui permet la dissociation immédiate et lente dans l'organisme de la pectine et du principe estérifié : la dihydrone.

Cet artifice chimique permet l'obtention de drogue retard sans accroissement gênant de la viscosité, ce qui permet son emploi par voie veineuse sans précaution spéciale : le PDC en solution à 1 % tel qu'il est livré par le laboratoire commercialisant a une viscosité en effet minime : 2,81 centipoises.

Toxicité.

L'étude de la toxicité chronique a montré l'absence de lésion sanguine ou anatomo-pathologique, de tout trouble digestif, rénal ou cutané, après administration quotidienne prolongée du produit.

L'étude de la toxicité aiguë fait appel à la notion de DL 50 : dose létale pour 50 % des animaux-tests dans des conditions données d'expérimentation.

Pratiquées sur des lots de 5 souris de même race et de même poids, des injections sous-cutanées de chlorhydrate et de pectinate de morphine d'une part, de chlorhydrate et de pectinate de dihydrone d'autre part, ont permis de préciser que :

- quel que soit l'alcaloïde,
- et quel que soit le sel,
- la DL 50 est très proche de 27 cg par kg de poids. C'est là une dose très éloignée de la dose analgésique efficace.

Au cours de l'expérimentation recherchant la DL 50, on a pu caractériser les signes d'intoxication au PDC : ils sont très proches de ceux observés lors de l'intoxication aiguë morphinique chez l'animal.

● Première phase : excitation. L'animal se déplace rapidement le long des parois de sa cage. Redressement catatonique de la queue (phénomène de STRAUB).

● Deuxième phase : convulsions généralisées.

● Troisième phase : torpeur, hoquet, mort.

Élimination et accoutumance.

L'accoutumance provoquée par un morphinomimétique est liée à la vitesse d'élimination de ce produit. A une élimination lente correspond une accoutumance faible. Or, l'élimination du PDC est beaucoup plus prolongée que celle de n'importe quel autre analgésique :

— Son « hémikrèse » (temps au bout duquel la moitié du produit injecté est éliminée) est de :

— 3 h 30 pour le PDC;

— 1 h 10 pour le chlorhydrate de morphine.

— Sa « protorhée » (quantité de produit éliminée pendant la première heure) est moitié moindre pour le PDC que pour le chlorhydrate de morphine.

Ces faits rendent compte :

— du faible danger d'accoutumance à ce produit lors de son usage prolongé;

— de l'aisance de son maniement dans le cadre du cocktail lytique

injecté par voie veineuse (administration large du PDC avant l'intervention et durant son premier tiers). Sa lenteur d'élimination permet :

- une parfaite couverture analgésique durant le reste de l'intervention;

- sans qu'il n'y ait risque de dépression respiratoire post-opératoire, comme cela pourrait se voir avec un morphinomimétique à effet analgésique bref, exigeant des réinjections proches de la fin de l'intervention et de l'arrêt de la respiration contrôlée.

Effets pharmacodynamiques.

Effets centraux.

L'effet analgésique est la principale propriété du PDC. Comme pour tous les analgésiques à effet prolongé, il est difficile à étudier puisqu'il faut dissocier les deux propriétés :

- intensité de l'analgésie donnée;
- durée pendant laquelle l'analgésie est procurée.

Or, les tests douloureux étalés dans le temps risquent d'associer à la longue un élément lésionnel organique empêchant, dès lors, toute mesure du seuil d'analgésie. On a donc sélectionné deux tests :

- test thermique de WOLFF et Mac DONALD;
- test électrique de SIVADPIAN.

Le chlorhydrate de morphine a été choisi comme analgésique-étalon. Les résultats ont été les suivants :

- L'analgésie donnée par le PDC a une durée trois fois plus longue que celle donnée par le chlorhydrate de morphine (300 minutes contre 105 minutes dans les données expérimentales choisies).

- La courbe traduisant « la puissance analgésique » (la durée étant portée en abscisse, l'intensité en ordonnée) est bien différente pour les deux produits :

- courbe en cloche presque symétrique pour le chlorhydrate de morphine avec sommet à la 45^e minute;

- courbe non symétrique pour le PDC avec sommet à la 75^e minute, la pente de la portion descendante de la courbe étant beaucoup plus faible que celle de la portion ascendante.

Outre cet effet analgésique, on note :

- *Effet calmant*, euphorisant, mais non hypnotique, durant aussi longtemps que l'effet analgésique (soit 3 ou 4 heures pour une dose thérapeutique).

- Peu ou pas d'effet sur les centres thermo-régulateurs, cardio et vasomoteurs.

- Plus particulière pour un morphinomimétique est l'absence ou la discrétion de l'action sur le centre du vomissement; aux doses thérapeutiques, il n'y a que très rarement tendance au vomissement, les nausées n'étant elles-mêmes qu'exceptionnellement retrouvées.

— *Sur le centre respiratoire, l'effet reste modéré* : le PDC, employé seul, tend à ralentir le rythme de la ventilation, mais en augmentant notablement l'amplitude. Cette action est beaucoup moins prononcée que pour les sels de morphine, ainsi que pouvait le laisser prévoir la formule développée du PDC.

Le groupe hydroxyphénolique de la morphine (responsable, semble-t-il, de la dépression respiratoire centrale induite par ce produit) est méthylé dans le PDC.

Dans tous les cas, l'action dépressive respiratoire centrale est parfaitement antagonisée par la n-allyl-nor-morphine, administrée par voie veineuse à une dose sensiblement égale au 1/10 de la dose de PDC responsable de la dépression.

Toute une série d'autres corps sont doués de propriétés rappelant l'action de n-allyl-nor-morphine dans sa lutte contre la dépression respiratoire centrale provoquée par le PDC : c'est le cas de certaines phénothiazines (acépromazine, en particulier) et des dérivés du thioxanthène.

— *Dernier effet central notable* : le PDC abaisse, aux doses thérapeutiques, de manière significative (— 10 à — 30 %) le métabolisme dans 70 % des cas. Cet effet est donc plus intense et plus fréquemment retrouvé qu'avec le chlorhydrate de morphine. Il entraîne en outre l'apparition d'un discret myosis.

Effets périphériques.

● *Sur le système cardio-vasculaire* : Les effets sont faibles; après injection intraveineuse du produit, on note une tachycardie légère avec augmentation passagère du débit cardiaque, sans modification de la tension artérielle, tant que le sujet conserve la position allongée. En position verticale, une hypotension peut apparaître. Plus modérée qu'avec la morphine, son mécanisme en est tout aussi discuté.

● *Sur les bronches* : pas d'action, ni bronchoconstriction ni modification des sécrétions bronchiques.

● *Sur le tractus digestif* : la constipation habituelle aux morphinomimétiques reste modérée ici. Pas d'action sur les voies biliaires dont les sphincters conservent un tonus normal.

● *Sur le carrefour laryngé* : action anti-réflexe aussi puissante que pour la dextromoramide, permettant l'intubation trachéale aisée avec un minimum de « bucking » : absence de toux aux manœuvres de gonflement et dégonflement du ballonnet ou lors des aspirations trachéo-bronchiques.

L'émoussement des réflexes laryngo-trachéaux semble s'étendre au pharynx : le PDC diminue le réflexe nauséeux et permet la mise en place et le maintien sans effort d'une canule de Guedel chez le sujet conscient.

Le mécanisme de ces actions anti-réflexes reste, pour le PDC comme pour l'ensemble des morphinomimétiques qui partagent ces propriétés, inconnu. S'agit-il d'une action analgésiante, d'une action antivagale, ou d'une action plus complexe, centrale? Le problème n'est pas résolu.

Au total, la contribution du PDC au cocktail lytique est varié :

- analgésie avant tout, puissante, et fait original particulièrement prolongée;
- confort psychique sans perte de conscience;
- faible dépression respiratoire et circulatoire;
- pas de retentissement digestif ou biliaire;
- avec une importante action anti-réflexe laryngo-pharyngo-trachéale.

Par contre, le PDC n'apporte pas de protection neuro-végétative et le « confort psychique » gagne à être renforcé pour aboutir à la véritable indifférence permettant l'intervention. De ces deux points de vue, déjà, il est nécessaire de compléter le PDC par un neuroleptique; nous avons choisi le chlorprotixène dont les propriétés sont en fait multiples.

L'EFFET NEUROLEPTIQUE est en effet obtenu ici par le chlorprotixène.

C'est un thioxanthène, proche chimiquement des phénothiazines. Sa formule ne diffère de celle de la chlorpromazine que par l'existence d'un carbone à la place d'un azote et par la présence d'une double liaison supplémentaire.

Cette parenté chimique laisse prévoir une activité pharmacodynamique proche; l'expérimentation retrouve cette notion.

Effets centraux.

- *Action tranquillisante, calmante, légèrement hypnotique* avec diminution de la motilité et un certain degré d'hypotonie musculaire.
- *Les réflexes conditionnés* sont inhibés.
- *Hypothermie* plus prononcée qu'avec la chlorpromazine par perte de la thermo-régulation.
- *Potentialisation des narcotiques* et surtout des analgésiques.

Effets périphériques.

- *Action anti-émétique.*
- *Tachycardie et légère hypotension.* Faible vaso-dilatation coronaire.
- *Augmentation de la fréquence ventilatoire* et diminution de l'amplitude, avec en outre un certain effet antagoniste de la dépression respiratoire due aux morphinomimétiques.
- *Antagonisme vis-à-vis de l'histamine* au niveau des bronches.
- *La diurèse et le milieu intérieur* sont peu modifiés.
- Pas d'action au niveau des ganglions du système nerveux autonome, du moins aux doses cliniques.

Tel est le neuroplégique associé, dans notre expérimentation, au PDC. Ce corps, par la polyvalence de ses actions périphériques, et par ses actions anti-adréaline, anti-acétylcholine, anti-histamine et anti-sérotonine, répond parfaitement au besoin de complément médicamenteux.

teurs que l'on éprouve lorsqu'on envisage l'usage per-opératoire du PDC; c'est en effet au chlorprotixène que l'on demande ici :

- une très puissante protection neuro-végétative;
- un effet tranquilisant profond;
- et un effet antidépresseur non négligeable.

A côté de ces deux composants majeurs du cocktail lytique étudié, les autres produits utilisés en même temps au cours de notre série ne sont qu'accessoires.

Le véhicule du cocktail lytique est un soluté glucosé hypertonique associé à l'insuline qui en permet le métabolisme au plus juste; nous comptons, en général, qu'il faut chez un sujet soumis à l'agression chirurgicale et éventuellement anesthésique une unité d'insuline ordinaire par tranche de 5 à 7 grammes de glucose, donnée en plus de la ration hydrocarbonnée de base.

Cet apport glucose hypertonique — insuline constitue donc, outre le véhicule d'administration de nos drogues lytiques, une masse énergétique directement utilisable, repolarisant la cellule et contribuant donc :

- à la relaxation de la fibre striée, en synergie avec les curarimétiques non dépolarisants;

- à la relaxation surtout de la fibre lisse dont nous recherchons précisément les conséquences par l'usage des cocktails lytiques :

- vasoplégie avec ouverture du sphincter précapillaire, et parfaite circulation périphérique et parenchymateuse;

- hypotension, toujours contrôlée, de telle sorte qu'elle permette une perfusion parenchymateuse et en particulier rénale parfaite, et qu'elle donne cependant un drainage déclive de la masse sanguine avec abaissement des résistances et meilleure efficacité cardiaque;

- hypothermie qui, même dans les limites modérées où nous la maintenons (au minimum 34 à 33 °C), est certainement utile pour l'abaissement des exigences métaboliques de l'organisme;

- cet hypo-métabolisme traduisant en outre la relaxation au niveau de tous les tissus.

Les produits utilisés en complément ont été, selon les cas :

- d-tubo curarine, à laquelle nous préférons depuis les travaux expérimentaux (BOUYARD) laissant entrevoir une activité dépressive myocardique de cette drogue :

- la gallamine (Flaxedil).

- En fait, parmi les curarimimétiques, celui qui nous a été le plus utile a été le LD 2480 (Brévicurarine) : il s'agit d'un curarimimétique nouveau, dont l'originalité est d'être à la fois non dépolarisant et d'action brève. La myo-résolution intense, obtenue rapidement, s'accompagne d'un minimum d'effets secondaires. Elle répond éventuellement parfaitement aux antagonistes habituels des curarimimétiques.

— Nous avons, en outre, parfois utilisé, malgré le caractère illogique du geste au cours d'une neuroplégie repolarisante, des acétylcholinomimétiques à effet fugace :

- oxydipentonium (Brevatonal);
- succicurarium (célocurine).

Nous n'avons *jamais eu l'occasion d'utiliser de narcotique*, concurremment au cocktail lytique, qu'il s'agisse de narcotique intraveineux, gazeux ou volatil (le protoxyde d'azote à 60 %, donc non narcotique, étant la seule adjonction à l'oxygène que nous ayons réalisée tout au long de notre série). Les narcotiques n'ont en effet jamais été nécessaires ici; ils auraient sans doute été nuisibles dans un certain nombre de cas où l'organisme de nos malades, déjà épuisé avant l'intervention par une longue résistance à l'affection chirurgicale en cause, aurait sans doute été dangereusement menacé par les perturbations métaboliques surajoutées, dues à l'usage d'anesthésiques puissants.

Deux fois cependant, nous nous sommes permis, chez des sujets jeunes et résistants, indemnes de toute tare aux examens cliniques et paracliniques, avec la sécurité de notre respirateur mécanique à portée de main, d'étudier la dépression induite par l'association « PDC-barbiturique » I.V. Nous en donnerons plus loin les résultats.

Enfin, la prémédication fait appel uniquement à des drogues tranquillisantes :

- hydroxyzine en intra-musculaire;
- méprobamabe en intra-rectale.

L'apport énergétique est réalisé, nous l'avons vu, par un soluté glucosé hypertonique associé à l'insuline ordinaire.

Les solutés d'expansion plasmatique (Plasmagel ou Subtosan, de préférence au dextran dont nous craignons toujours un peu l'effet sur la crase), sont, à l'Hôpital de Vaugirard, tous désodés. De même pour les autres liquides perfusés. Pour les produits biologiques, sang et albumine essentiellement, nous nous contentons de solutions hysodées telles que les réalisent :

- les culots globulaires (de préférence au sang complet);
- la solution de sérum-albumine hyposodée préparée par le C.N.T.S. (de préférence à la sérum-albumine standard).

Ce souci de diminuer au minimum l'apport sodé aveugle, automatique, inadapté (tel que par exemple le réalisait la perfusion de sérum dit physiologique, aujourd'hui rejetée par presque tous), n'est dans notre esprit qu'une raison de plus pour faire attention à la compensation aussi exacte que possible de l'ion Na, au même titre qu'à celle des autres ions : K avant tout, mais aussi Cl, lactate, Mg, Ca. Nous « supplémentons » donc, à la demande, les perfusions de glucose ou de grosses molécules pour corriger d'aussi près que possible les perturbations, non tellement du capital plasmatique, ce qui n'est qu'un reflet, mais bien du capital hydro-électrolytique organique.

Le sang utilisé au cours de notre série a été, dans l'immense majorité des cas, du sang stabilisé conservé prélevé par la banque de notre

hôpital, par le Centre départemental de transfusion sanguine de la Seine, ou plus rarement par d'autres centres. Plus rarement, nous avons été amené à utiliser du sang stabilité frais. Le plus souvent, nous n'utilisons que le culot globulaire, remplaçant centimètre cube par centimètre cube le volume des globules perdus : en pratique la moitié du poids obtenu à la pesée des compresses. Nous souhaitons aussi éviter la surcharge citratée trisodique du sang complet; parfois cependant, c'est au sang complet que nous faisons appel, plus particulièrement lorsque, à la spoliation globulaire s'associe un déficit préexistant en protéines.

Un complément un peu spécial s'impose enfin lors de la mise en œuvre des cocktails lytiques en anesthésiologie chirurgicale; il est d'ordre psychologique et vise :

— le personnel, qui doit respecter ou éventuellement acquérir un certain nombre d'habitudes : silence et calme dont on doit entourer l'induction de la neuroplégie, douceur et maintien strict en position horizontale du neuroplégé, lors des transports en particulier, connaissance des petits signes qui guident la surveillance post-opératoire :

- coloration des téguments;
- chaleur des extrémités;
- rapidité du remplissage après écrasement sous-unguéal;
- valeur de la ventilation;
- surveillance de la vessie dont la relaxation risquerait de mener à bas-bruit à la rétention;
- abstention de toute ingestion orale durant tout le temps de neuroplégie et les heures immédiatement consécutives;
- surveillance thermique avec thermomètre spécial, permettant la lecture de la température rectale jusqu'à 30°; savoir jouer avec les moyens extérieurs de réchauffement ou de refroidissement pour placer cet éphémère poikilotherme au niveau thermique optimum (35° à 36°) sans jamais se laisser entraîner aux températures excessives dans un sens ou dans l'autre.

— ... et aussi les chirurgiens, qui doivent être tenus au courant de la méthode et de son intérêt. On obtient, le plus souvent, facilement d'eux les quelques minutes de patience à l'induction, évidemment plus lente ici que lorsqu'on utilise un barbiturique intra-veineux par exemple. Mais il faut aussi obtenir d'eux :

- le souci d'une hémostase aussi rigoureuse que chez l'opéré non neuroplégé, malgré la modicité parfois étonnante du saignement per-opératoire lors de l'emploi de ces techniques;
- la répudiation des positions trop anti-physiologiques : position de Tredelenbourg, proclive excessive;
- la douceur dans tous les gestes de mise en place, de changement de position de l'opéré.

Nous avons eu la chance, à l'Hôpital de Vaugirard, de rencontrer une équipe chirurgicale et un personnel soignant associant à la connais-

sance de leur métier une large ouverture sur les problèmes anesthésiologiques modernes, chacun dans son optique. Nos opérés et nous-mêmes n'eûmes aucune difficulté de leur part.

Tel est le contexte dans lequel s'est déroulée notre expérience. Avant de donner nos résultats, nous voudrions faire une brève revue de ceux publiés antérieurement à Octobre 1960 par les divers auteurs qui se sont intéressés au PDC.

En médecine générale :

Le PDC a été utilisé contre les douleurs rebelles : névralgies d'origine nasale ou orbitaire, névralgies phréniques. La sédation obtenue fut alors comparable sensiblement, en qualité et en durée, à celle réalisée par la morphine. Par contre, des effets nettement supérieurs ont été obtenus au cours des prurits hodgkiniens, des radio-épithélites, des névralgies sous-occipitales, dans certaines névralgies intra-médiastinales, intercostales et sciatiques.

Enfin, « le PDC a rendu de réels services dans le traitement des algies parfois effroyables des cancéreux »...

En anesthésiologie :

— *En médication pré-opératoire*, le PDC a semblé intéressant :

- par son action analgésique certaine et prolongée;
- par l'absence (ou la modicité) de son action dépressive sur la respiration et la circulation, même chez le vieillard;
- par l'extrême rareté des réactions nauséuses entraînées, ce qui différencie considérablement ce produit de la morphine;
- par l'abaissement du métabolisme de l'organisme (diminuant ainsi les besoins en anesthésiques durant l'intervention).

— *En médication post-opératoire*, les expérimentateurs ont retenu :

- sa durée d'action trois fois plus grande que celle des analgésiques habituels;
- l'absence de dépression respiratoire aux posologies habituelles, même chez les patients âgés ou affaiblis. Cette absence de dépression respiratoire a fait utiliser le PDC après chirurgie thoracique; diminuant considérablement la douleur pariétale liée à la thoracotomie, il permet une toux énergique;
- aucune répercussion gênante sur le système circulatoire;
- excellente tolérance même chez les intolérants morphiniques notoires;
- sensation de calme et de bien-être n'allant cependant jamais jusqu'à l'euphorie.

— *En médication per-opératoire*, une seule publication fait état de l'emploi du PDC au cours de 18 interventions seulement :

- 10 enclouages du col du fémur;

- 5 ostéosynthèses fémorales par clou-plaque;
- 2 ostéosynthèses de l'extrémité inférieure du fémur par plaque en Y;
- 1 péritonite biliaire.

On voit donc que, mise à part la dernière intervention qui reste exceptionnelle dans cette série, il s'agit :

- d'interventions orthopédiques;
- durant en moyenne 3 heures;
- chez des patients particulièrement âgés : 85 ans en moyenne;
- le plus souvent dénutris et atteints de tare cardio-vasculaire.

Dans la plupart des cas, ces sujets ont été prémédiqués avec le mélange :

PDC	24 mg
Prométhazine	50 mg
Scopolamine	1/2 mg

Ce mélange était injecté en intra-musculaire, 90 minutes avant le début de l'intervention.

Grâce à cette prémédication, on a obtenu :

- des vieillards fortement obnubilés;
- sans dépression respiratoire, dit l'auteur, qui note cependant aussitôt : avec ralentissement du rythme respiratoire pouvant atteindre 5 ou 6 respirations par minute, cette diminution du rythme étant compensée par l'augmentation d'amplitude;
- n'ayant conservé qu'une faible sensibilité cutanée;
- les réflexes (laryngés en particulier) étant diminués mais non abolis.

Dès lors, le but recherché par l'auteur était d'obtenir pour l'intervention plus une accentuation de l'effet déjà obtenu qu'une véritable anesthésie. Il recherche donc un « état de para-anesthésie » satisfaisant aussi bien pour « le chirurgien que pour l'anesthésiste ».

Ceci est obtenu :

- en abolissant complètement la sensibilité, ce qui est obtenu par l'injection répétée de la dose unitaire de PDC choisie par l'auteur : 12 mg, en I.V.; il est ainsi amené à injecter en tout 36 à 72 mg de PDC;
- en donnant un relâchement musculaire en temps voulu par injections fractionnées de gallamine en I.V. : 120 à 160 mg en tout;
- en oxygénant au masque les opérés : 6 litres-minutes d'oxygène pur en respiration assistée ou spontanée.

La réanimation de tous ces cas a été particulièrement attentive : maintien strict de la volémie, emploi dans 1/4 des cas de drogues telles que : ouabaïne, digitaline, procaine, heptaminol.

Les conclusions globales de l'auteur après cette série ont été les suivantes :

- La respiration est légèrement déprimée après injection intraveineuse de PDC et la respiration assistée est alors nécessaire.
- L'on n'a noté aucune variation circulatoire du fait du PDC.
- Saignement per-opératoire normal ou diminué.
- Réveil conscient, avec amnésie, 4 heures après la dernière administration de PDC I.V.
- Ni trouble du transit digestif, ni anomalie de la diurèse.
- Les suites opératoires ont été simples.

Tels sont les résultats publiés par les expérimentateurs ayant eu l'occasion d'étudier l'emploi clinique du PDC. La confrontation de ces résultats cliniques et expérimentaux nous a semblé particulièrement encourageants et nous avons été tenté d'étendre à la neuroplégie les indications de ce produit.

Le travail suivant est la relation de cette tentative et de ses résultats.

DEUXIÈME PARTIE

Notre série porte sur 26 malades chirurgicaux, retenus de manière automatique parmi la totalité des opérés à l'Hôpital de Vaugirard entre le 6-7-1960 et le 14-10-1960. Tous les sujets qui, entre ces deux dates, ont présenté un état préopératoire alarmant, ou pour lesquels l'intervention décidée justifiait la mise sous neuroplégie pour être opérés dans les meilleures conditions de sécurité, ont bénéficié du mélange alors inscrit au programme d'étude du service d'anesthésiologie : le « PDC-chlorprotixène ».

La mise en œuvre de la neuroplégie est, dans notre esprit, d'une manière générale, le corollaire d'un risque opératoire majeur, qu'il s'agisse :

- d'un sujet âgé : et dans l'appréciation de la sénescence nous accordons plus de valeur à la clinique qu'à l'âge légal;

- d'un sujet en état précaire : qu'il existe une tare préexistante ou que l'affection présente soit la cause de la précarité de l'état;

- d'une intervention difficile, choquante, hémorragique, « longue », ce dernier critère étant, là encore, relatif, l'équipe chirurgicale de notre hôpital étant, d'une manière générale, particulièrement rapide dans ses interventions.

Ces critères de choix systématique trouvent leur reflet dans le tableau suivant, groupant l'ensemble des interventions pratiquées dans notre série, sous PDC-chlorprotixène (Voir Tableau N° 1).

Tels sont les 26 malades chez lesquels il nous a été donné d'utiliser le mélange « PDC-chlorprotixène ». On constate :

- que l'âge moyen de nos opérés est 59 ans et 3 mois, 11 d'entre eux ayant 65 ans et au-dessus;

- que le K chirurgical des interventions réalisées (que l'on peut grossièrement tenir pour proportionnel à la difficulté ou au risque de celle-ci) est en moyenne 130;

- que la durée moyenne d'intervention est de 3 heures;

- que plus de la moitié de nos opérés (15 sur 26) avaient avant l'intervention une tare organique, susceptible d'aggraver les conséquences d'une agression chirurgicale et anesthésique (cas N° 1, 4, 5, 6, 8, 9, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 20, 22, 26).

Dans tous les cas, sauf pour le cas N° 4, opéré en urgence, l'examen pré-opératoire a comporté :

- outre le bilan clinique, radiologique, biologique habituel avant toute intervention quelle que soit l'anesthésie que l'on se propose d'administrer;

- = un certain nombre de tests permettant par la comparaison des

TABLEAU N° 1

Cas N° 1	Mme S...	75 ans	Réintervention pour calcul cholédocien	3 h. 30	Obèse 100 kg CPC
Cas N° 2	M. B...	62 ans	Gastroentérostomie + Dragstedt	3 h.	
Cas N° 3	M. P...	27 ans	Castrectomie sub-totale	2 h. 30	Terrain névropathique
Cas N° 4	Mme R...	56 ans	Hernie étranglée + résection	1 h.	Petite obèse, bronchopathie chron.
Cas N° 5	M. B...	27 ans	Castrectomie	3 h.	Tuberculeux pulmonaire
Cas N° 6	Mme B...	47 ans	Cholécystectomie, exploration des V.B.	3 h.	Hyperthyroïdienne
Cas N° 7	Mlle C...	44 ans	Phémister de jambe	1 h. 15	
Cas N° 8	M. M...	67 ans	Castrectomie sub-totale	2 h. 30	Bronchitique chr. S. surcharge droite
Cas N° 9	M. D...	65 ans	Ablation d'un kyste de l'épididyme	45"	Hypertendu coronarien
Cas N° 10	M. M...	54 ans	Hémicolectomie pour cancer	2 h. 45	
Cas N° 11	M. G...	29 ans	Dégastro-gastrectomie	3 h.	
Cas N° 12	Mlle A...	72 ans	Ablation d'une énorme tumeur de l'ovaire	2 h. 10	Obèse, asthmatique cardiaque
Cas N° 15	Mme S...	55 ans	Castrectomie + Dragstedt	1 h. 45	Dénutrition rebelle
Cas N° 14	M. B...	71 ans	Exploratrice pour K gastrique, gastro-entérostomie palliative	2 h. 10	Dénutri, coronarien
Cas N° 15	Mlle C...	21 ans	Réinterv. sur voies biliaires, ramonage cholédocien, sphinctérotomie	2 h.	Malade ictérique
Cas N° 16	Mme B...	31 ans	Réimplantation d'uretère sténosé	3 h.	
Cas N° 17	Mme S...	82 ans	Fermeture d'anus	1 h. 45	Antécédent d'infarctus du myocarde antérieur

Cas N° 18	M. M...	69 ans	Ablation d'un calcul cholédocien	2 h. 30	État précirrhotique
Cas N° 19	M. J...	24 ans	Réinterv. pour occlusion après splénectomie et entérorraphie	2 h.	
Cas N° 20	M. E.	74 ans	Castroentérostomie	3 h. 10	Athérosclérose généralisée, infarctus septal ancien
Cas N° 21	M. Q...	37 ans	Greffe tibiale	3 h.	Diabétique
Cas N° 22	Mlle C...	63 ans	Calcul du cholédoque	2 h.	Maigreur importante (45 kg), ictérique
Cas N° 23	M. C...	66 ans	Amputation abdominopérinéale élargie avec ablation d'une partie du sacrum	5 h.	Rigidité thoracique
Cas N° 24	M. M...	51 ans	Intervention pour exérèse d'un K gastrique; en fait : exploratrice	50"	
Cas N° 25	M. C...	26 ans	Ostéosynthèse + greffe de la diaphyse fémorale	3 h. 50	
Cas N° 26	M. T...	74 ans	Exploratrice pour cancer gastrique	1 h.	Insuffisance cardiaque globale

résultats obtenus en pré- et post-opératoire, l'appréciation des effets de la technique employée :

- appréciation du psychisme;
- appréciation de l'état général : état de nutrition état de déshydratation, existence d'une anémie, valeur du rein et du foie;
- appréciation de l'état cardio-vasculaire : pouls, tension artérielle coloration des extrémités, vitesse de remplissage capillaire sous-unguéal après pression digitale;
- appréciation de la fréquence et de l'amplitude respiratoire et éventuellement de l'encombrement bronchique;
- une radio du thorax de face en inspiration forcée et un électrocardiogramme sont pratiqués systématiquement avant l'intervention. Une des dérivations précordiales de ce dernier (précordiale droite chez les insuffisants pulmonaires, précordiale gauche chez les artériels) sert de dérivation de référence pour l'enregistrement per-opératoire, que nous pratiquons périodiquement.

Dans quelques cas, nous avons enregistré la consommation d'oxygène, la fréquence et l'amplitude respiratoire au métabolimètre de DURUPT.

Dans un certain nombre d'autres, nous avons mesuré l'excitabilité neuro-musculaire au rhéotome électronique de GUIOT et PLUVEN.

Le déroulement de la neuroplogie elle-même peut être schématisé en résumant le protocole anesthésiologique de Mlle C... (Cas N° 22), que nous prendrons pour exemple :

Sujet de 63 ans, entrée à l'Hôpital de Vaugirard le 3-10-1960 pour ictère rétentionnel apparu à la suite d'une crise douloureuse et fébrile, au niveau de l'hypochondre droit.

Cliniquement :

- maigreur importante (45 kg), explicable par le régime spontanément carencé observé par cette « hépatique »;
- ictère cutanéomuqueux, type rétentionnel.

Biologiquement :

- rétention triple et parallèle des sels, pigments et cholestérol. Les épreuves signant l'inflammation du mésenchyme (Hanger, Gros, Mac Iagan) étant légèrement positives.

Appareils respiratoire et cardio-vasculaire : bons.

Il est prévu, aussitôt que possible, d'aller lever l'obstacle choledocien en cause. Trois jours sont demandés aux chirurgiens pour préparer cette malade nettement fragilisée par son ictère.

Perfusions quotidiennes comportant :

— Glucose 15 %	1.000 ml
— Insuline ordinaire	20 U
— C ₁ K	3 g
— B ₆	0,25 g
— Cocarboxylase	0,20 g
— Vitamine K ₁	0,02 g

En intra-musculaire : pénicilline, tifomycine.

Per os, outre une alimentation hyperprotidique et aussi pauvre que possible en graisses, on donne chaque soir un sirop de procalmadiol.

La veille de l'intervention, mise en place d'un cathéter intraveineux.

Au jour J :

— 90 minutes avant l'intervention :

- hydroxysine 0,20 en I.M.
- procalmadiol 0,40 par voie rectale

— 45 minutes avant l'intervention :

Début de la perfusion : glucose 15 % 500 ml, insuline 20 U, chlorprotixène 0,06.

Le poulx est suivi au cardiotachymètre.

La pression artérielle est suivie à la colonne à mercure.

L'oxygénothérapie par masque plastique léger est permanente. La température colique gauche est appréciée de temps à autre au thermomètre électronique.

— 30 minutes avant l'intervention : injection intraveineuse, à la seringue, de 24 mg de PDC.

— 25 minutes avant l'intervention : injection par la même voie de 24 mg de PDC.

— 15 minutes avant l'intervention : injection par la même voie de 24 mg de PDC.

Durant tout ce temps, on ne note que peu de variations circulatoire ou respiratoire. La malade a été mise en décubitus dorsal complet : elle est consciente, mais indifférente. On réalise l'obscurité et le silence strict dans la pièce : une lumière tamisée permet la surveillance permanente de la neuroplégie.

— 10 minutes avant l'intervention : mise en route d'une perfusion d'un soluté d'expansion plasmatique : Dextran dextrosé désodé : 500 ml.

— 8 minutes avant l'intervention : transport en salle d'opération aussi doux que possible ; la malade se rend parfaitement compte du transport mais ne manifeste aucune appréhension. Elle est silencieuse, le visage calme ; elle répond de bonne volonté aux questions simples et exécute aisément les ordres.

Sa respiration est lente (16 cycles ventilatoires à la minute) et ample.

Le pouls et la tension artérielle parfaitement stables au décubitus strict accusent une légère modification lors de la mise sur la table d'opération : chute tensionnelle brève, liée à l'excellente vasoplégie obtenue ; cette chute de deux à trois points pour la maxima, de deux points pour la minima, n'est aucunement alarmante.

- La coloration périphérique reste bonne.

- Surtout la rapidité du remplissage capillaire périphérique est strictement normale.

- Et la pression artérielle à l'humérale est retrouvée en quelques minutes par accélération du rythme de perfusion du soluté macromoléculaire et maintien de la neuroplégie en décubitus strict.

La température colique décroît régulièrement.

— 5 minutes avant intervention : vaporisation du carrefour orolaryngé à la xylocaïne à 5 %.

Intubation oro-trachéale aisée chez une malade consciente ouvrant la bouche au commandement, et admettant parfaitement la présence du tube (à ballonnet N° 36, enduit de gel anesthésique de tronothane) dans ses voies aériennes.

Mesure de la ventilation minute spontanée après branchement de la sonde sur le spiromètre de CARA : 3 litres/minute. On mesure alors la ventilation-minute obtenue par commandements énergiques : 8 litres/minute.

On branche le respirateur mécanique sur la sonde : relaxateur volumétrique R.P.R. que l'on règle tel qu'il donne une hyperventilation de

11 litres/minute, avec une fréquence de 18. Pas de lutte de la part de la malade. Pression moyenne proche de 0 au manomètre amorti. Bon déplissement alvéolaire bilatéral, pas de turgescence veineuse, la pression artérielle reste au niveau antérieur.

Le mélange gazeux choisi est : 50 % d'oxygène, 50 % de protoxyde d'azote.

- A l'heure H : incision.

- H + 10 minutes : PDC I.V. 12 mg.

- H + 20 minutes : gallamine I.V. 40 mg, le relâchement spontané de la paroi abdominale ne permettant pas, par la voie choisie, un abord large de la région cholédocienne.

- H + 30 minutes : PDC I.V. 12 mg.

Le pouls et la tension artérielle sont stables. La coloration des extrémités, leur chaleur sont normales tandis que la température centrale mesurée au niveau colique s'est abaissée spontanément de 2° depuis le début de la neuroplégie.

Le volume courant est un peu réduit par augmentation de la fréquence à 20 (pour 11 litres de ventilation-minute).

- H + 40 minutes : cholangiographie.

- H + 50 minutes : cholédocotomie et ablation du calcul.

- H + 55 minutes : PDC I.V. 12 mg.

- H + 60 minutes : cholangiographie avec radiomanométrie : les chiffres manométriques sont retrouvés strictement normaux (pression de passage de l'Oddi : 10 centimètres d'eau, pression résiduelle : 2 centimètres d'eau), ce que pouvait laisser prévoir l'histoire de cette malade (l'épisode biliaire aigu actuel est le premier de son type chez elle : aucun antécédent de dyskinésie antérieur).

Mais la découverte de chiffres radio-manométriques normaux malgré l'administration de fortes doses de morphinomimétiques mérite d'être soulignée, et constitue un des caractères originaux du PDC.

- H + 70 minutes : la perfusion de glucose chlorprotixène est terminée; à sa place, par la même voie, est passé un flacon de 500 ml de glucose 10 %.

- H + 80 minutes : brévicurarine 0,06 I.V.

- H + 95 minutes : brévicurarine 0,06 I.V.

- H + 105 minutes : fermeture de la paroi. Un drain de Kehr est laissé dans le cholédoque.

- H + 110 minutes : réduction de l'hyperventilation mécanique, aspirations trachéo-bronchiques insistantes ne ramenant que très peu de sécrétions.

- H + 120 minutes : le pansement est fait. La respiration spontanée dès l'arrêt du respirateur est de 3 litres/minute au spiromètre de Cara. On injecte 0,005 de N-allyl-nor-morphine en I.V. : la respiration spontanée passe immédiatement à 5 l.7/minute.

TABLEAU N° 2

	Dose unitaire	Dose nécessaire avant intubation	Dose nécessaire avant incision	Dose totale employée
Cas N° 1	4 mg	20 mg	28 mg	40 mg
Cas N° 2	4 mg	20 mg	28 mg	40 mg
Cas N° 3	2 mg	24 mg	48 mg	72 mg
Cas N° 4	4 mg	20 mg	24 mg	32 mg
Cas N° 5	8 mg	40 mg	48 mg	80 mg
Cas N° 6	24 mg	24 mg	48 mg	56 mg
Cas N° 7	24 mg	24 mg	48 mg	48 mg
Cas N° 8	12 mg	36 mg	48 mg	88 mg
Cas N° 9	24 mg	48 mg	72 mg	72 mg
Cas N° 10	24 mg	48 mg	60 mg	120 mg
Cas N° 11	28 mg	40 mg	48 mg	244 mg
Cas N° 12	8 mg	48 mg	56 mg	72 mg
Cas N° 13	12 mg	36 mg	48 mg	48 mg
Cas N° 14	24 mg	60 mg	72 mg	96 mg
Cas N° 15	24 mg	48 mg	72 mg	96 mg
Cas N° 16	12 mg	36 mg	48 mg	120 mg
Cas N° 17	12 mg	48 mg	72 mg	96 mg
Cas N° 18	24 mg	48 mg	48 mg	144 mg
Cas N° 19	24 mg	48 mg	72 mg	96 mg
Cas N° 20	12 mg	24 mg	24 mg	48 mg
Cas N° 21	24 mg	48 mg	72 mg	144 mg
Cas N° 22	24 mg	72 mg	96 mg	144 mg
Cas N° 23	24 mg	48 mg	72 mg	120 mg
Cas N° 24	24 mg	72 mg	72 mg	96 mg
Cas N° 25	24 mg	72 mg	84 mg	96 mg
Cas N° 26	24 mg	48 mg	48 mg	72 mg

Aspirations trachéo-bronchiques répétées et peu productives. Extubation. Mise sous oxygène et en décubitus complet au lit. La conscience est d'emblée nette, la malade répondant exactement à des questions se rapportant à son état-civil, à l'orientation temporo-spatiale... ou à l'actualité internationale !

Tout au long de l'intervention :

— Le pouls est resté stable autour de 100 : maximum à 130, minimum à 90. Facilement perceptible au niveau de la gouttière radiale, il s'accompagne d'une pression artérielle humérale légèrement plus basse que la normale pour cette malade : 13/8 au lieu de 15 de maximale habituellement.

Peu de modifications tensionnelles au cours de l'intervention, la maximale oscillant autour de 13.

La circulation périphérique reste parfaite.

Le saignement minime (moins de 200 ml) ne justifie aucune transfusion. Les chirurgiens, prévenus de la technique employée, font une hémostase aussi minutieuse que s'il y avait hémorragie plus abondante.

La température centrale est descendue de 20°5 au maximum sans qu'aucun moyen physique de réfrigération n'ait été mis en œuvre.

Les suites opératoires ont été simples :

● Pendant 48 heures, les perfusions intraveineuses ont été continuées, comportant :

1.500 ml de soluté glucosé à 15 %

+ insuline ordinaire 30 A

+ les vitamines hydrosolubles

+ CK 3 g

Cl₂Mg 2 g

Cl₂Ca g

● L'association Acépromazine + Péthidine injectée par voie intramusculaire en très petites doses fractionnées toutes les 3 ou 4 heures donne une analgésie confortable pour la malade et une légère vasoplégie durant les 36 heures post-opératoires.

● Lever actif à la 36^e heure.

● Gaz à la 48^e heure : l'alimentation pâteuse est reprise à ce moment.

La diurèse quotidienne a un volume normal : 1.000 ml.

● Clampage du drain au 5^e jour. Aucune anomalie n'est alors notée.

La malade quitte le Pavillon d'Anesthésiologie pour les salles de convalescence de l'Hôpital à J + 6.

Cette observation donne un exemple assez caractéristique de l'emploi que nous avons fait du PDC dans le cadre du cocktail lytique, et des résultats obtenus.

D'une manière synthétique, il nous reste à grouper les enseignements de notre expérience :

a) Quelle a été la posologie de PDC employée ?

b) Quelle a été sa tolérance locale et générale, ses effets cardiovasculaires, respiratoires, et sur les autres fonctions organiques?

c) Quelles ont été les causes d'échec d'emploi de la méthode?

a) La posologie.

Elle a été, mis à part quelques cas sur lesquels nous reviendrons, relativement peu importante.

On peut la mesurer en un tableau :

On voit sur ce tableau :

— que la dose unitaire initialement faible : 4 mg, voire 2 mg, a été progressivement augmentée pour aboutir à 24 mg, dose unitaire pratique puisque correspondant à la présentation commerciale de la drogue (ampoules contenant 24 mg de PDC, ce qui correspond à 10 mg de dihydrone-base). Nous n'avons, en effet, au cours de notre expérimentation, constaté aucun ennui à injecter d'emblée une dose importante (en particulier : pas de retentissement cardio-vasculaire); bien au contraire, en rendant inutiles les petites réinjections itératives, on se met à l'abri des incidents post-opératoires que pourrait provoquer l'effet prolongé de réinjections trop tardivement effectuées dans le cours de l'intervention.

— La dose nécessaire à l'intubation chez l'individu jeune est de l'ordre de 48 mg de PDC, moins chez le vieillard aux réflexes laryngo-trachéaux émoussés. Lors de nos premiers cas, nous avions essayé d'utiliser une dose plus légère; certes, l'intubation était encore possible, mais au prix de secousses de toux et de poussées sur la sonde plus ou moins prolongées; l'étude de l'électrocardiogramme lors de l'induction et l'étude de la pression veineuse au même moment nous ont objectivé de manière impressionnante le danger cardiaque de ces efforts de toux expulsive : apparition de P pulmonaires, pics de pression veineuse.

Nous avons donc été amené à augmenter les doses données avant l'intubation, et à retarder le moment de l'intubation par rapport à celui de l'injection initiale; sur le plan antitussique, le plein effet d'une dose de PDC injectée en I.V. semble obtenu vers la 20^e minute.

— Les doses nécessaires avant incision ont subi les mêmes fluctuations pondérales que celles utilisées avant intubation. Il nous semble que la dose moyenne nécessaire chez l'adulte jeune soit de 72 mg. Il nous a semblé en effet que lorsque cette dose est injectée, le seuil d'analgésie permettant les temps les plus douloureux (incision de la peau, clivage des muscles, incision du péritoine) était sûrement atteint, sans que ce seuil puisse être chiffré de manière précise d'un individu à l'autre.

— Dans un grand nombre de cas enfin, la dose totale nécessaire en PDC est très peu supérieure à la dose nécessaire avant intubation, et ne dépasse pas le double. C'est là sans doute le caractère le plus original de cet analgésique, qui le différencie nettement des autres morphinomimétiques employés dans le cadre des cocktails lytiques.

Alors que pour ces derniers, les trois quarts de la dose totale sont administrés après l'incision, pour le PDC c'est en moyenne le quart de la dose totale qui est donné après l'incision; pour une intervention de 2 h 30 environ, on aboutit au chiffre moyen de 96 mg de PDC utilisé.

Dans trois ou quatre cas, nous avons été amené à dépasser de très loin cette posologie : en particulier dans le cas N° 11 où la dose totale a été de 244 mg de PDC. Il s'agissait là d'un adulte jeune vigoureux, d'une intervention longue (3 heures) et « douloureuse » (dé gastro-gastrectomie); sans doute une meilleure répartition dans le temps de nos injections nous aurait permis d'utiliser une dose totale moindre.

b) **La tolérance** de l'organisme au PDC a, dans l'ensemble, été excellente, qu'il s'agisse de tolérance locale ou générale.

— Localement, il n'y a jamais eu de phénomène d'irritation veineuse immédiate ou retardée.

— Sur le plan général :

Nous n'avons jamais noté de ces petits incidents mineurs qui émaillent les anesthésies induites par un produit puissant :

- pas d'agitation à l'induction, pas de nausée, pas de vomissement malgré les fortes doses de ce morphinomimétique initialement administrés;

- pas de phénomène vertigineux, aucune sensation désagréable.

Un certain degré d'éveil (automatismes, réflexes conditionnés, réactivité corticale, vigilance) est conservé tout au long du déroulement de la neurolgie, mais à un degré variable selon qu'il y a ou non hyperventilation.

En effet, avant la mise sous respirateur mécanique, le psychisme du malade est dominé par l'indifférence et le désintérêt : nuances psychologiques à l'origine desquelles il faut faire la part de la PDC certes, mais aussi du chlorprotixène employés concurremment, et à un moindre degré des tranquillisants employés en médication pré-opératoire.

Après la mise sous respirateur mécanique, lorsqu'une hyperventilation notable a permis « l'accrochage » du malade à la machine, les possibilités d'élaboration intellectuelle des opérés se trouvent assez réduites : quelques mouvements de tête pour dire « oui » ou « non », parfois un froncement des sourcils, ou une passagère ouverture des paupières pour voir ce qui se passe. Mais, même réduite à ces quelques reflets, l'existence d'une certaine conscience tout au long de l'intervention prend à nos yeux une valeur considérable :

— Sur le plan théorique, il est ainsi démontré une fois de plus que l'anesthésie générale chirurgicale peut fort bien se libérer de la narcose, qui se trouve réduite au rôle d'effet parasite non indispensable.

— Sur le plan pratique, l'absence de narcose permet une émergence psychique étonnante dès l'extubation pratiquée : une conversation courante peut être soutenue, l'opéré tousse et crache spontanément et sur commande, etc...

Dans deux domaines, la tolérance du PDC nous semble devoir être soulignée :

— vis-à-vis du système cardio-vasculaire;

— vis-à-vis du système respiratoire.

En fait, c'est plutôt la tolérance au mélange PDC-chlorprotixène, plutôt qu'au PDC uniquement. Quoi qu'il en soit, on note :

Effets circulatoires.

Ils sont stéréotypés d'un malade à l'autre.

● *Avant l'incision*, au bout de 10 à 15 minutes de perfusion, une tachycardie légère à $+10\%$, $+15\%$, est le premier reflet de la vasoplégie; elle est progressive et restera modérée, parfaitement tolérée, sans trouble du rythme ou de la conduction.

Cette tachycardie va de pair avec une hypotension modérée (portant sur 2 à 3 degrés pour la maximale, stable, sans aucun retentissement circulatoire si le décubitus dorsal est strictement conservé).

Une perfusion de soluté macro-moléculaire, réadaptant le contenu au contenant, au besoin une injection de calcium tonifiant la fibre myocardique corrigent aisément ces symptômes.

● *Après incision*, la tachycardie est fréquente et assez variable; dans la majorité des cas, elle ne dépasse pas $+30\%$ par rapport au rythme cardiaque au moment de l'incision, pris comme référence. Ce n'est que dans les cas où notre protection neuro-végétative était insuffisante que des tachycardies importantes (de l'ordre de 60% , voire $+80\%$), mais passagères ont été notées.

Il faut souligner que ces tachycardies par insuffisance de protection, à l'occasion d'un temps particulièrement réflexogène de l'intervention, sont bien différentes de celles du choc; elles ne s'accompagnent en effet d'aucun signe alarmant; le remplissage périphérique reste bon, la pression artérielle au lieu de s'effondrer et de se pincer, a au contraire tendance à s'élever.

Ce dernier fait explique les discrètes variations tensionnelles que nous avons eues l'occasion de constater sous PDC-chlorprotixène, en cours d'intervention; en prenant le chiffre systolique noté à l'incision comme référence, nous trouvons une variation moyenne de $+20\% - 15\%$.

La correction de ces incidents circulatoires durant l'intervention a toujours été facilement obtenue par la reprise per-opératoire (entre la 75^e et la 90^e minute) de la perfusion de chlorprotixène (15 mg de chlorprotixène dans 500 ml de soluté glucosé à 15%). Nous avons été amené à réaliser cette nouvelle administration de neuroplégique dans 8 cas (cas N^o 5, 6, 10, 15, 16, 20, 21, 22). Ces 8 cas n'avaient reçu initialement qu'une perfusion de 45 mg du produit, dose qui nous a paru un peu insuffisante chez l'opéré jeune ou lors d'intervention très réflexogène. Nous avons, depuis cette expérimentation, pris l'habitude de perfuser d'emblée, en début d'intervention, 60 mg de chlorprotixène, qui nous paraît la dose habituelle à utiliser dans la majorité des cas.

A l'inverse de cette protection insuffisante, se situe la vasoplégie trop profonde, dont nous n'avons jamais eu, à vrai dire, d'exemple alarmant au cours de cette expérimentation. Par système, nous en prévenons les effets :

— en demandant aux chirurgiens de s'abstenir de Tredelenbourg ou de position proclive; le seul cas de notre série où l'exigence des données

chirurgicales nous a fait passer outre cette précaution s'est terminé par un décès (cas N° 12); nous en reparlerons;

— en perfusant systématiquement des solutés macromoléculaires; en moyenne, chacun de nos opérés a reçu 520 ml de ces solutés. Nous avons, au cours de cette série, employé quatre fois plus souvent le subtosan désodé que le soluté de gélatine fluide modifiée à notre disposition. A vrai dire, nous n'avons pas de préférence pour l'un ou l'autre de ces solutés, que nous employons indifféremment, pourvu qu'ils soient désodés.

Les autres liquides perfusés à nos opérés ont contribué également au maintien d'une fonction circulatoire satisfaisante.

● Le sang : il a été donné essentiellement sous forme de culots globulaires visant à réparer aussi exactement que possible la perte en globules, poids pour poids : 13 de nos malades sur 26 ont nécessité cet apport d'hématies, entraînant l'utilisation de 24 flacons, ce qui fait une moyenne pour les 26 interventions pratiquées de 300 ml de globules par intervention (les culots globulaires préparés par notre banque de sang ont un volume compris entre 320 ml et 350 ml).

La modicité de la quantité de sang nécessitée au cours de notre série est en rapport avec la diminution très nette du saignement que nous avons constatée sous neuroplégie par PDC-chlorprotixène. Réalisant à sa manière une hypotension provoquée, elle permet, par l'ouverture du capillaire périphérique, l'accumulation du sang dans les régions déclives et l'exsanguinité du champ opératoire; arme à double tranchant, cette facilitation du travail ne doit pas être offerte à un chirurgien non averti, car l'hémostase doit être, malgré l'absence de saignement, aussi méticuleuse ici que chez le sujet sous anesthésie classique.

● Le soluté glucosé 15 % a été donné plus largement : 730 ml en moyenne. Une unité d'insuline a été mélangée extemporanément pour 5 à 7 grammes de glucose.

Au total, chacun de nos opérés a reçu en moyenne durant sa mise sous cocktail lytique, c'est-à-dire durant le temps préparatoire à l'intervention et durant l'intervention elle-même, environ 1.350 ml de liquide en perfusion intraveineuse.

Cet apport, relativement important (si l'on considère la modicité du saignement per-opératoire), nous a toujours permis de nous passer de drogues vasopressives : mis à part, dans le cas N° 12, immédiatement avant le décès de la malade, où une perfusion de noradrénaline a été mise en route. Nous étudierons en détail cette observation plus loin.

Le seul tonicardiaque (mis à part l'apport énergétique utilisable grâce à l'insuline et à une bonne ventilation) que nous avons employé a été le chlorure de calcium par injection d'un gramme en solution à 10 %. L'ion calcium, outre son action empêchant vis-à-vis des effets nocifs de l'ion citrate, nous a toujours semblé bénéfique sur le plan circulatoire : ralentissement et renforcement de l'ondée systolique.

Effets respiratoires.

Ils nous ont paru particulièrement intéressants.

Le PDC isolé (ou associé au chlorprotixène, dont les effets anti-dépresseurs, pour intéressants qu'ils soient, restent modérés) n'est effectivement — comme les premiers expérimentateurs l'avaient montré — pas ou peu dépresseur respiratoire.

Nos sujets, en effet, ont tous été explorés par spirométrie dès le tube endo-trachéal placé dans les voies aériennes; à ce moment, ils n'avaient reçu aucune drogue autre que :

- une prémédication tranquillisante;
- 40 à 50 mg de chlorprotixène;
- 48 mg de PDC en moyenne.

Ils avaient tous une ventilation spontanée notable :

● en moyenne : 31.500 avec une fréquence de 12 mouvements respiratoires par minute, en l'absence de toute stimulation;

● en moyenne : 5 litres, avec une fréquence de 20 par minute lorsqu'on leur commandait vigoureusement de respirer.

Ainsi se trouve éclairé le problème du retentissement respiratoire du PDC employé à dose élevée par voie veineuse :

— Il n'est pas dépresseur et s'il entraîne un ralentissement de la fréquence il s'accompagne d'une augmentation d'amplitude assurant dans tous les cas une ventilation suffisante.

— Mais il entraîne une sorte de désintérêt du malade pour sa propre ventilation dont peut le sortir aisément une invitation énergique.

Cette « malléabilité du centre respiratoire sous PDC se retrouve par l'aisance avec laquelle on « accroche » le malade au rythme, aux pressions et aux volumes imposés par la machine; nous n'avons jamais eu la moindre difficulté pour régler le relaxateur de volume que nous avons employé systématiquement dans nos 26 cas.

Dans tous les cas, nous avons provoqué une discrète hyperventilation favorisant l'apnée et limitant ainsi au maximum le retentissement abdominal des mouvements respiratoires. Volumes courants et pressions ont été choisis selon les déductions habituelles. Le gaz utilisé a été le mélange : oxygène 50 %, protoxyde d'azote 50 %.

En fin d'intervention, nous avons l'habitude de suspendre l'hyperventilation durant le dernier quart d'heure, d'annuler toute pression négative durant les dernières minutes, le respirateur envoyant un mélange gazeux oxygéné à 80 ou 90 %.

De cette manière :

— 21 de nos opérés ont respiré immédiatement spontanément dès l'arrêt de la machine, ventilant au bout de quelques minutes, sans aucune stimulation extérieure, un volume de 5 litres/minute, ce qui constitue pour nous le minimum exigible chez l'adulte de corpulence moyenne avant le renvoi en salle de réveil.

— 4 de nos opérés ont nécessité l'injection intraveineuse de 5 mg de N-allyl-nor-morphine : ni la quantité de PDC, ni la répartition des injections du produit ne permettent d'expliquer la dépression respiratoire relative que nous avons constatée au réveil. L'injection de la

nalorphine a d'ailleurs eu un effet immédiat et durable permettant le renvoi en salle de réveil (5 litres/minute au minimum).

Dans les suites opératoires, nous n'avons jamais eu de problème d'ordre ventilatoire malgré les grosses doses de PDC reçues par les opérés dans les heures précédentes. C'est là sans doute une des qualités les plus intéressantes du PDC qui, par son effet retard, peut n'être administré qu'en début d'intervention, mettant ainsi à l'abri de ses effets secondaires indésirables en post-opératoire que l'on pourrait redouter devant les doses employées et la voie I.V. utilisée (l'effet respiratoire des morphinomimétiques, et du PDC en particulier, étant bien entendu beaucoup plus bref que son effet analgésique).

Nous avons, par ailleurs, noté une diminution considérable des sécrétions broncho-trachéales chez nos malades opérés sous « PDC-chlorprotixène », par rapport à ceux opérés sous anesthésique puissant. L'aspiration trachéo-bronchique systématique enfin d'intervention ne ramène que des mucosités insignifiantes et les efforts de toux exigés systématiquement dès l'extubation de nos opérés ne donnent que très peu d'expectoration.

Nous n'avons pas noté de complication pulmonaire post-opératoire au cours de cette série.

Bien à part se situe l'effet du PDC associé à un produit dépresseur respiratoire par lui-même : il y a alors potentialisation très nette de cet effet par le PDC avec apnée persistante; nous avons pratiqué deux enregistrements graphiques de ce phénomène au métabolimètre de DURUPT.

Dans les deux cas, après une injection initiale de barbiturique, suffisante pour endormir le sujet non prémédiqué (1 gramme de Kemithal, par exemple), on note une discrète diminution d'amplitude compensée par une augmentation du rythme respiratoire; lorsque celui-ci est stabilisé, l'injection intra-veineuse de 24 mg de PDC provoque une apnée d'une durée variable d'un sujet à l'autre : 8 minutes dans un de nos cas, 14 minutes dans l'autre.

Il y a donc potentialisation de l'effet dépresseur respiratoire du barbiturique par le PDC. Mais, semble-t-il, aucune potentialisation de l'effet hypogène du même produit.

Autres effets du mélange PDC - chlorprotixène.

Il donne une potentialisation remarquable des myorésolutifs, tant curarimimétiques que myorésolutifs rapides. A vrai dire, un certain nombre de nos cas (de chirurgie digestive majeure) n'ont exigé aucun myorésolutif; soulignant l'effet relaxant du mélange lytique associé à l'hyperventilation : cas N° 1, 2, 7, 9, 17, 18, 24, 26.

Ailleurs, il nous a fallu employer des drogues myo-résolutives :

— 1 fois : 30 mg de d-tubo-curarine : cas N° 6 : intervention longue et difficile sur les voies biliaires.

— 5 fois du Flaxedil : à la dose moyenne de 80 mg.

— 4 fois de la Célocurine (pour fermer la paroi) : à la dose moyenne de 40 mg.

— 4 fois le Médiatonal : à la dose moyenne de 60 mg.

— 4 fois la Brévicurarine : à la dose de 285 mg.

Dans tous les cas, nous avons noté une réduction de la posologie habituelle. D'autre part, ces drogues ont toujours été données tard dans le courant de l'intervention; non seulement l'intubation trachéale a toujours été pratiquée sans le moindre myorésolutif, mais également l'incision et l'exploration. Ce n'est que lors de la manipulation des viscères profonds, ou à la fermeture, qu'il nous a fallu apporter ce complément pharmacologique de résolution musculaire au mélange lytique.

Bien entendu, nous n'avons jamais eu de curarisation prolongée et *n'avons jamais employé la prostigmine.*

Les autres produits que nous avons eu l'occasion de donner concurremment au mélange lytique sont :

— 2 fois du Viadril (cas N° 5 et cas N° 25) : il s'agissait dans l'un et l'autre cas de sujets jeunes (27 et 26 ans), pour lesquels le désintérêt psychique nous a paru trop léger en cours d'intervention :

- 250 mg à la seringue dans le cas N° 5,

- 1 g en perfusion dans le cas N° 55,

ont suffi, malgré la modicité des doses, à rétablir le calme souhaitable.

— 1 fois il nous a fallu utiliser l'atropine intra-veineuse (cas N° 6) : 1 mg en tout, nécessité par une bradycardie un peu trop prononcée, à 58.

— Dans les 26 cas enfin, nous avons utilisé le mélange gazeux standard : protoxyde d'azote 66 %, oxygène 34 %, le volume gazeux ainsi envoyé au malade étant humidifié au sortir de notre respirateur.

c) Le résultat de l'emploi du cocktail lytique PDC-chlorprotixène ne peut, certes, guère être apprécié en per-opératoire, et à ce moment l'emploi d'un anesthésique puissant classique judicieusement donné ferait bien souvent une aussi bonne « anesthésie ».

Mais, en post-opératoire, les choses se différencient :

Dans les heures qui suivent l'intervention :

- La pression artérielle qui reste un peu basse est stable et la différentielle est large.

- Le pouls, souvent rapide (vers 100), est stable, bien frappé et régulier.

- Le contrôle électro-cardiographique systématique post-opératoire ne nous a montré aucune anomalie majeure.

- La ventilation est suffisante; nous en améliorons parfois le résultat en enrichissant le gaz inspiré en oxygène.

- La diurèse est toujours importante, tellement que nous mettons systématiquement dans la vessie une sonde reliée au bocal sous-jacent au lit.

- L'aspect est bon, les muqueuses humides, la conscience présente.

Dans les jours qui suivent :

- Nous avons en moyenne observé le retour du transit intestinal à la 48^e heure, la première selle à la 72^e heure. La rapidité du transit intestinal normal nous a paru le meilleur critère de la protection obtenue par le mélange PDC-chlorprotixène.

- Le lever à la 36^e heure est obtenu sans peine.
- Nous n'avons jamais enregistré de nausées ni de vomissements.
- Nous n'avons eu à déplorer aucun accident de thrombose veineuse, emboligène ou non, aucune complication respiratoire non plus.
- Les plaies ont cicatrisé dans les délais habituels.
- Le retour du sommeil à un rythme normal, de l'appétit, de la sensation de bien-être du sujet convalescent nous ont paru ici particulièrement rapides, sans que ces notions assez subjectives ne se prêtent au cadre rigide d'une statistique.

Tels sont les résultats particulièrement favorables que nous avons notés après usage du cocktail lytique PDC-chlorprotixène.

Il nous reste à discuter les 5 décès que nous avons eus à déplorer à la suite de ces 26 cas. Il ne semble pas que l'on puisse les imputer à l'emploi, au sein du mélange neuroplégique, du PDC.

1 - Cas N° 1

Décédée à J + 12 dans un tableau complexe toxi-infectieux : phlegmon gangréneux de paroi autour d'une fistule duodénale apparue à J + 5. Chez cette femme de 75 ans, opérée pour la troisième fois au niveau de ses voies biliaires, un tel accident local s'est vite avéré au-dessus des moyens thérapeutiques à notre disposition.

2 - Cas N° 10

Décédé à J + 17. Lâchage de suture intestinale chez ce cancéreux colique avancé à l'état général médiocre. Péritonite asthénique avec collapsus.

3 - Cas N° 12

Décédée en post-opératoire immédiat. Il s'agissait d'une femme de 72 ans, obèse, cardiaque, porteuse d'un cancer de l'ovaire à développement abdominal énorme. Choc opératoire de décompression lors de l'extirpation de la tumeur. Bonne correction de ce choc par liquides macromoléculaires qui trouvent leur pleine efficacité chez cette malade neuroplégée. L'intervention est finie rapidement. Mais à l'extubation : arrêt cardiaque irrévocable.

4 - Cas N° 20

Vieillard de 74 ans ayant subi une gastro-entérostomie palliative pour cancer de la région prépylorique. Athéroscléreux, antécédent de petit

infarctus septal ancien. A J + 2, brutale extension de son infarctus myocardique avec collapsus cardio-vasculaire irréversible.

5 - Cas N° 26

75 ans. Chez ce sujet ayant subi une simple exploration pour cancer gastrique inopérable, on avait noté en pré-opératoire son insuffisance cardiaque globale compensée cliniquement mais nette à l'E.C.G., et son psychisme assez sénile. En post-opératoire s'installe un état de confusion, de gâtisme avec perte du contrôle sphinctérien et escarres. Décès à J + 9.

Certes, la perte de ces cinq opérés sur les vingt-six cas qui constituent notre petite série grève lourdement nos résultats. Sans vouloir en rien minimiser ce fait objectif, qu'il nous soit permis de souligner l'état très médiocre de ces sujets lorsqu'ils nous ont été confiés, et l'élargissement des indications opératoires permis précisément par les anesthésies protectrices; ces deux facteurs doivent en tout état de cause entrer en jeu dans l'appréciation de nos résultats.

CONCLUSION

● Le PDC apparaît comme un remarquable analgésique :

— dont l'intensité de l'action analgésique dépasse de 50 % celle du chlorhydrate de morphine;

— et dont la durée d'action est triple de celle du chlorhydrate de morphine;

— ce qui donne une puissance analgésique (mesurée à la fois par l'intensité et la durée) quadruplée.

● Il assure à l'opéré, outre cette analgésie :

— un confort psychique sans perte de conscience;

— une dépression circulatoire et respiratoire nulles ou très faibles;

— sans retentissement digestif ou biliaire.

Ces dernières propriétés donnent une place privilégiée à ce produit parmi les morphinomimétiques. Plus classique est son importante action anti-réflexe laryngo-pharyngo-trachéale.

● Il s'est parfaitement intégré dans le mélange neuro-plégique :

— un neuroleptique puissant apportant la protection neuro-végétative;

— un myorésolutif complétant au besoin le relâchement,

— l'apport énergétique, le remplissage, le remplacement globulaire, la ventilation contrôlée par moyen mécanique constituant le complément de cette anesthésie sans narcotique.

● Ainsi s'est trouvée réalisée une technique permettant dans d'excellentes conditions :

— des interventions importantes;

— chez des sujets âgés;

— à l'état général alarmant.

● Telle est notre contribution à l'étude du PDC, analgésique proche de l'idéal que constituera le corps donnant :

— avec le minimum d'effet secondaire;

— l'analgésie la plus poussée possible;

— tout en respectant la conscience ou du moins la vigilance.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
Jean ROCHE.

Vu :

Le Doyen de la Faculté
de Médecine de Paris,
Léon BINET

Vu :

Le Président de Thèse,
J. BAUMANN.

BIBLIOGRAPHIE

(limitée aux ouvrages consultés)

- RIOUX J. — Importance de l'analgésie dans l'anesthésie générale. Intérêt de l'ataralgésie. — *Thèse*, Montpellier, 1960.
- MUNDELEER P. — Anesthésie sans barbiturique, la neuraleptanalgesie. — *X^e Congrès de la Société française d'Anesthésie et d'Analgesie*, Lyon 1959.
- HUGUENARD P. — Narcose, analgesie, cocktail lytique. Définition et indications respectives. — *Anesthésie Analgesie*, Janvier-Février 1959, XVI, 1, 110-115.
- LABORIT H. — L'anesthésie facilitée par les synergies médicamenteuses. — 1 vol., Masson et Cie éditeurs, 1951.
- BARRIER G. — Utilisation d'un nouveau neuroplégique en chirurgie digestive majeure : le Taractan (RO 40.403). *A propos de 25 observations*. — *Thèse*, Paris, 1960.
- TRUCHAUD M. — Contribution expérimentale à l'étude de la médication prolongée, application aux pectinates dans le domaine de l'analgésie et de la curarisation. — *Thèse de Pharmacie*, Strasbourg, 1954, N° 657.
- TRUCHAUD M. — Étude expérimentale de l'élimination du pectinate de dihydron, analgésique central à action prolongée. — *Anesthésie et Analgesie*, XI, N° 3, 650-668, Octobre 1954.
- AUBRY P., LEBEL M., LEBLANC M. — Le pectinate de dihydron, analgésique retard. Premiers essais en clinique humaine et vétérinaire. — *Anesthésie et Analgesie*, VIII, N° 3, 478, Juin 1951.
- AUBRY P., CLAUDE F., LEBEL M., LEBLANC M., TRUCHAUD M. — Étude pharmacologique, clinique humaine et vétérinaire d'un nouvel analgésique : le pectinate de dihydron. — *Anesthésie et Analgesie*, VIII, N° 4, 663-672, Décembre 1951.
- BELAM O.-H. — Clinical trial of new analgesic. — *The British Journal of Anesthesia*, XIX, N° 4, Avril 1957.
- MOULONGUET P. et MANDEL C. — Institut d'Anesthésie de la Faculté de Médecine de Paris : Rapport d'expertise concernant le pectinate de dihydron. *Commission des essais des médicaments*, 1956.
- SARACINO R. — Rapport d'expertise concernant le pectinate de dihydron. *Commission des essais des médicaments*, 1956.
- LAMP M. — Emploi du pectinate de dihydron en médication pré- et post-opératoire. — *Anesthésie, Analgesie*, XVII, 4-5, 462-465.
- SERIÈS P. — Premiers essais du pectinate de dihydron intraveineux en anesthésie. — *Annales de Chirurgie*, 1960, Vol. 14, N° 1-2, 77-79.
- FRILEUX Cl. et SERIÈS P. — Essai clinique d'un nouvel analgésique : le pectinate de dihydron. — *Presse Médicale*, 67, N° 18, 729, 11 Avril 1959.

REBOUL & FILS, imp.
LE VÉSINET (S.-&O.)

